

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunorregulação

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

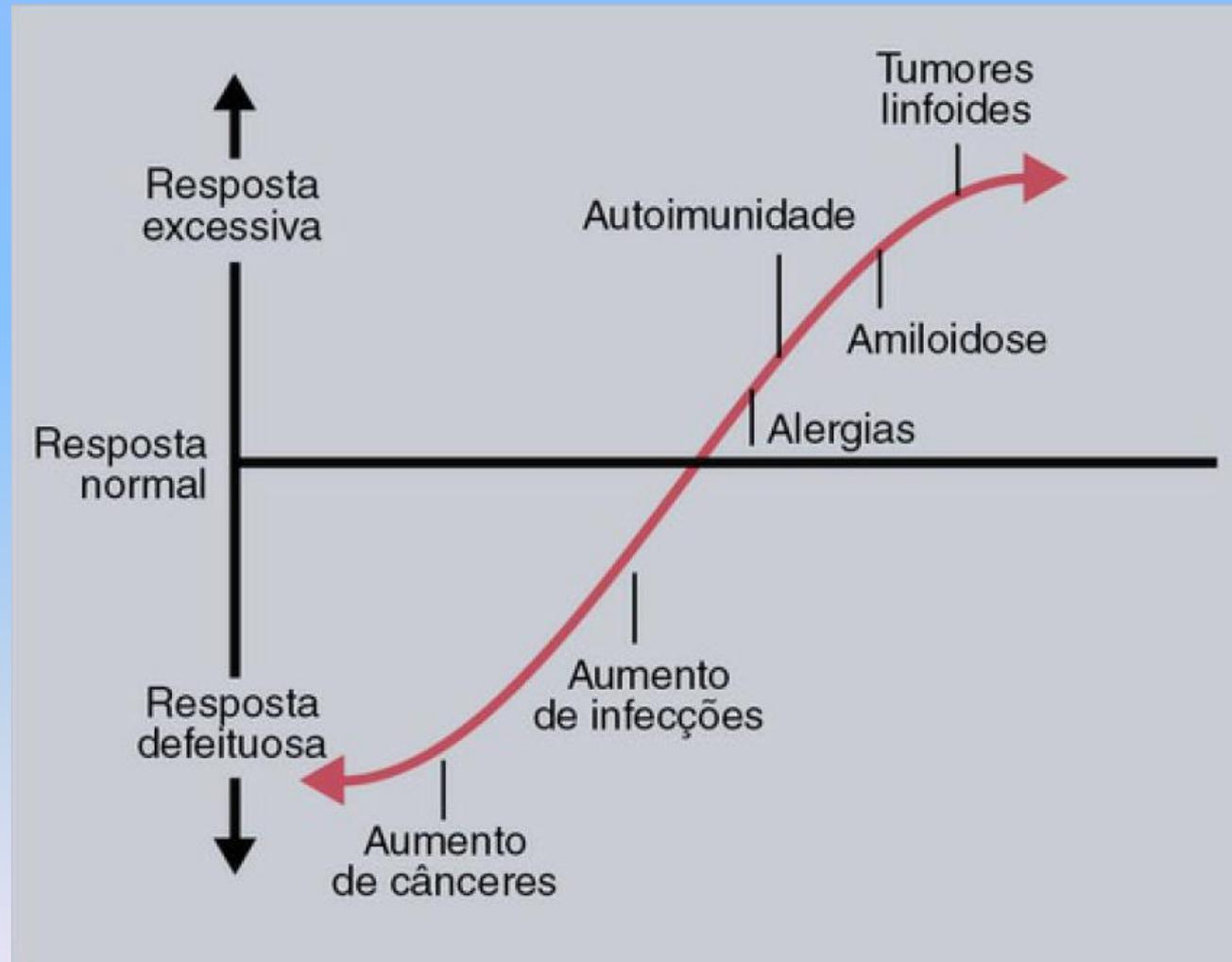
Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Discutir dos mecanismos gerais de imunorregulação**
- 2. Conhecer os mecanismos de tolerância central e periférica**

Importância da Regulação das Respostas Imunes

Resposta normal:
imunidade adequada para
uma determinada situação,
tanto quantitativamente
quanto qualitativamente



Vias de Ativação do Sistema Complemento

- Cascata proteolítica

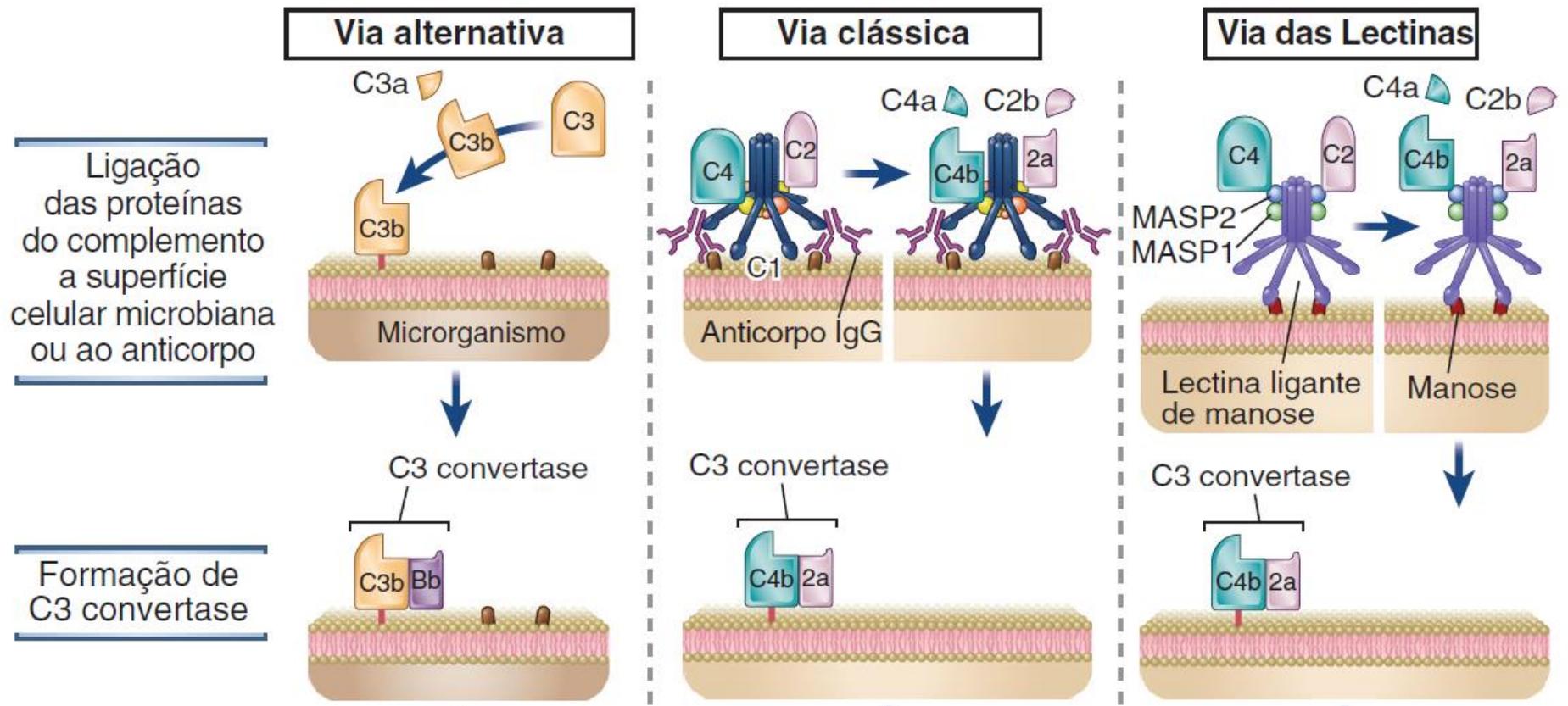
- Papel das convertases

- Convergem para uma etapa comum

- Zimógenos (zimogênios): pró-enzimas

- Tamanho dos fragmentos

- Filogeneticamente distintas



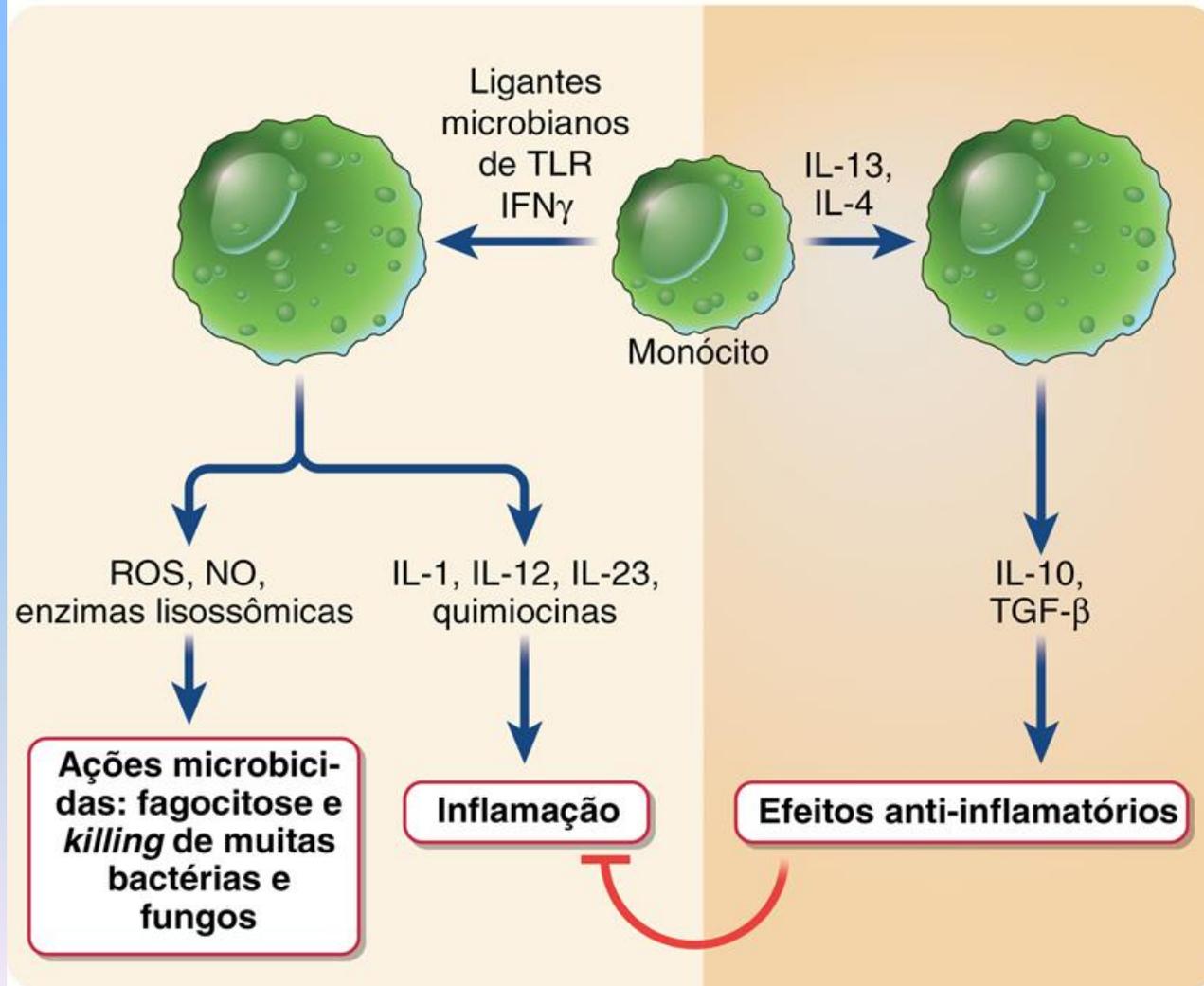
Reguladores do Sistema Complemento: resumo

Inibidor de C1 (C1 INH)	C1r, C1s	Inibidor de serina protease; liga-se a C1r a C1s e os dissocia de C1q
Fator I	C4b, C3b	Serina protease; cliva C3b e C4b usando o fator H, MCP, C4BP ou CR1 como cofatores
Fator H	C3b	Liga-se a C3b e desloca Bb Cofator para clivagem de C3b mediada pelo Fator I
Proteína ligante de C4 (C4BP)	C4b	Liga-se a C4b e desloca C2 Cofator para clivagem de C4b mediada pelo Fator I
Proteína cofatora de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofator para clivagem de C3b e de C4b mediada pelo Fator I
Fator de aceleração de decaimento (DAF)	C4b2a, C3bBb	Desloca C2a de C4b e Bb de C3b (dissociação de C3 convertases)
CD59	C7, C8	Bloqueia a ligação de C9 e evita a formação de MAC

Macrófagos M1 e M2

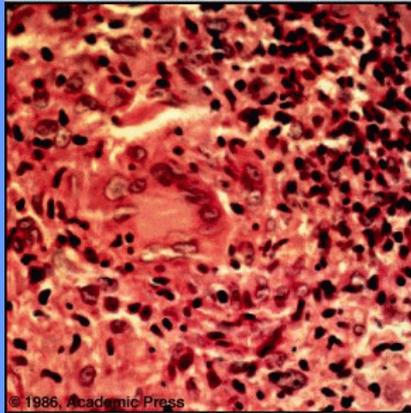
Macrófagos classicamente ativados (M1)

Macrófagos alternativamente ativados (M2)

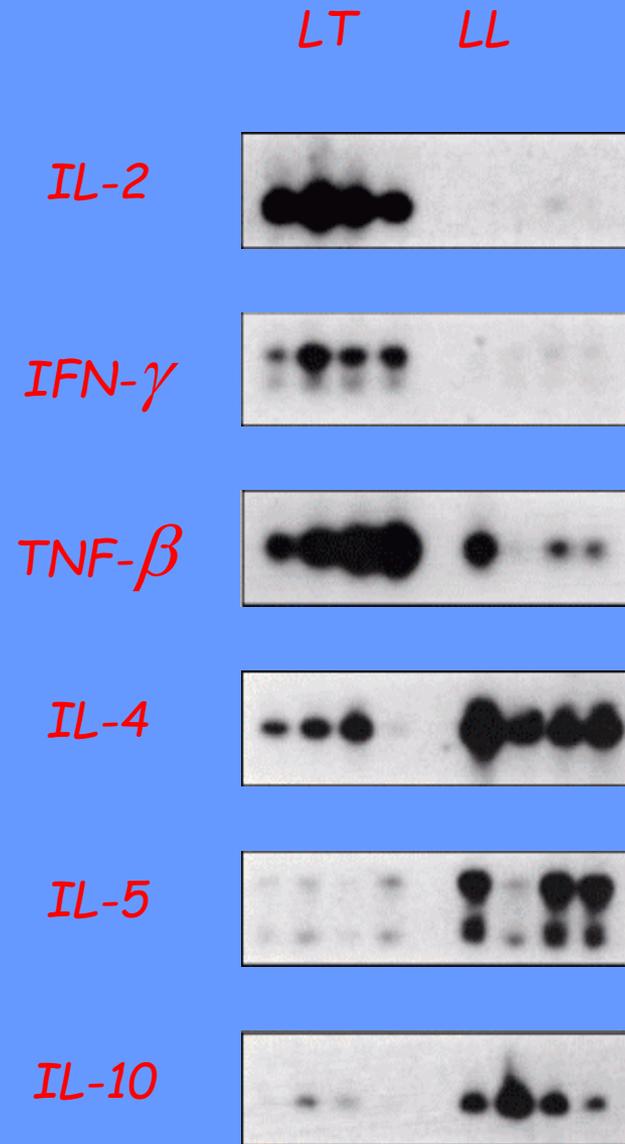
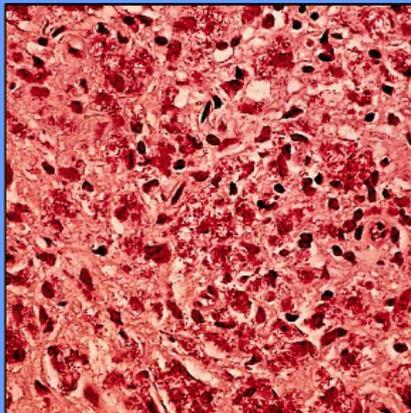


Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

Lepra tuberculóide (restrita)



Lepra lepromatosa (disseminada)

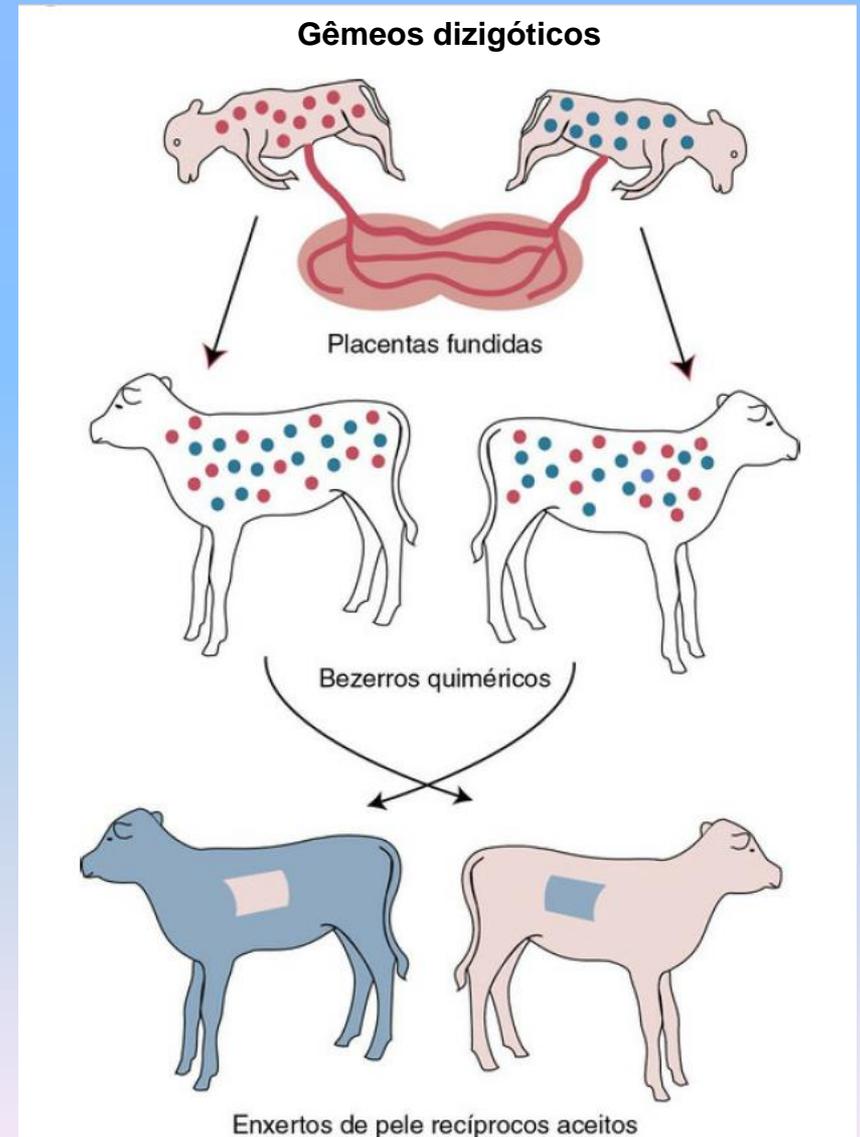


Regulação pelo Antígeno

	IMUNIDADE	TOLERÂNCIA
Via de administração	➤ Subcutânea, intramuscular	➤ Oral, intravenosa
Forma do antígeno	➤ Moléculas complexas ➤ Apresentado por <u>APCs</u> ativadas (<u>DCs</u> maduras)	➤ Solúvel ➤ Moléculas pequenas e simples ➤ Apresentado por <u>APCs</u> não ativadas (<u>DCs</u> não maduras)
Dose do antígeno	➤ Dose ótima	➤ Muito alta ou muito baixa

Tolerância Imunológica

A tolerância imunológica é definida como a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição prévia a este mesmo antígeno



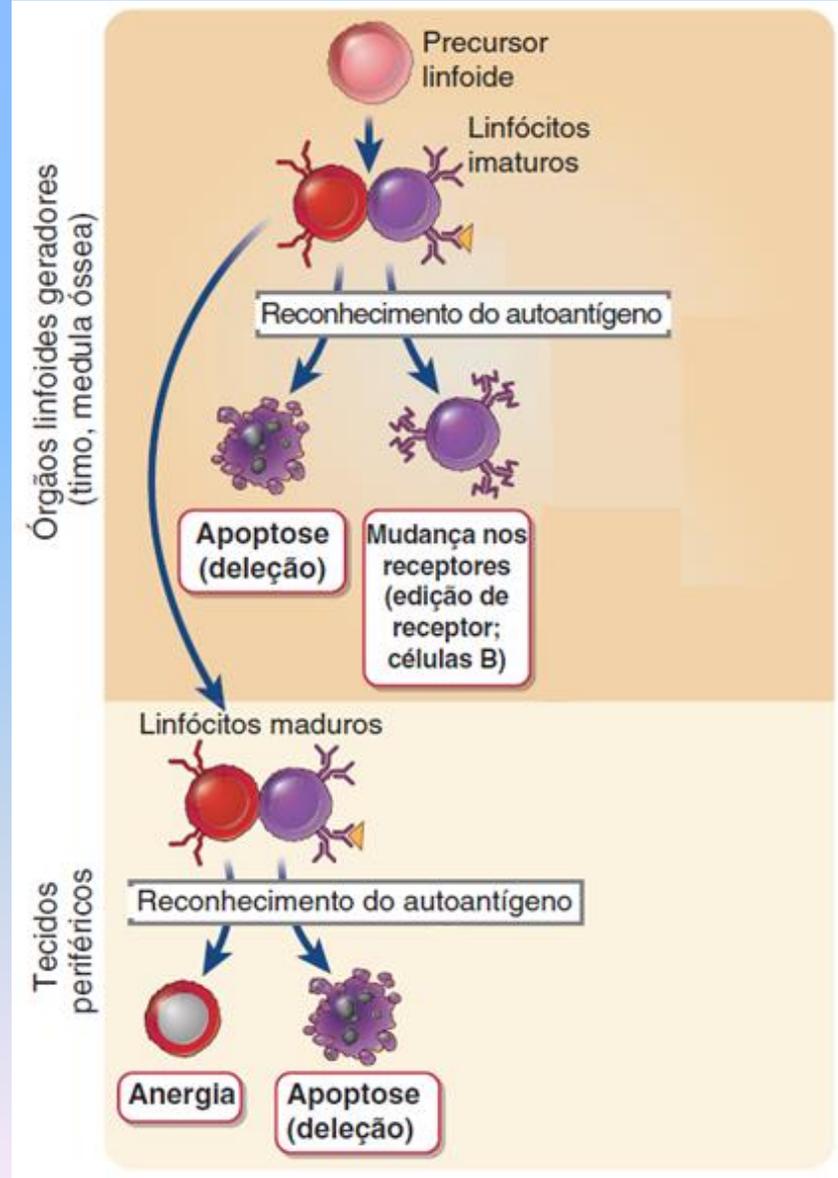
Mecanismos de Tolerância ao Próprio

Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones auto-reativos nos órgãos linfóides primários como timo e medula óssea.

Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais co-estimuladores.



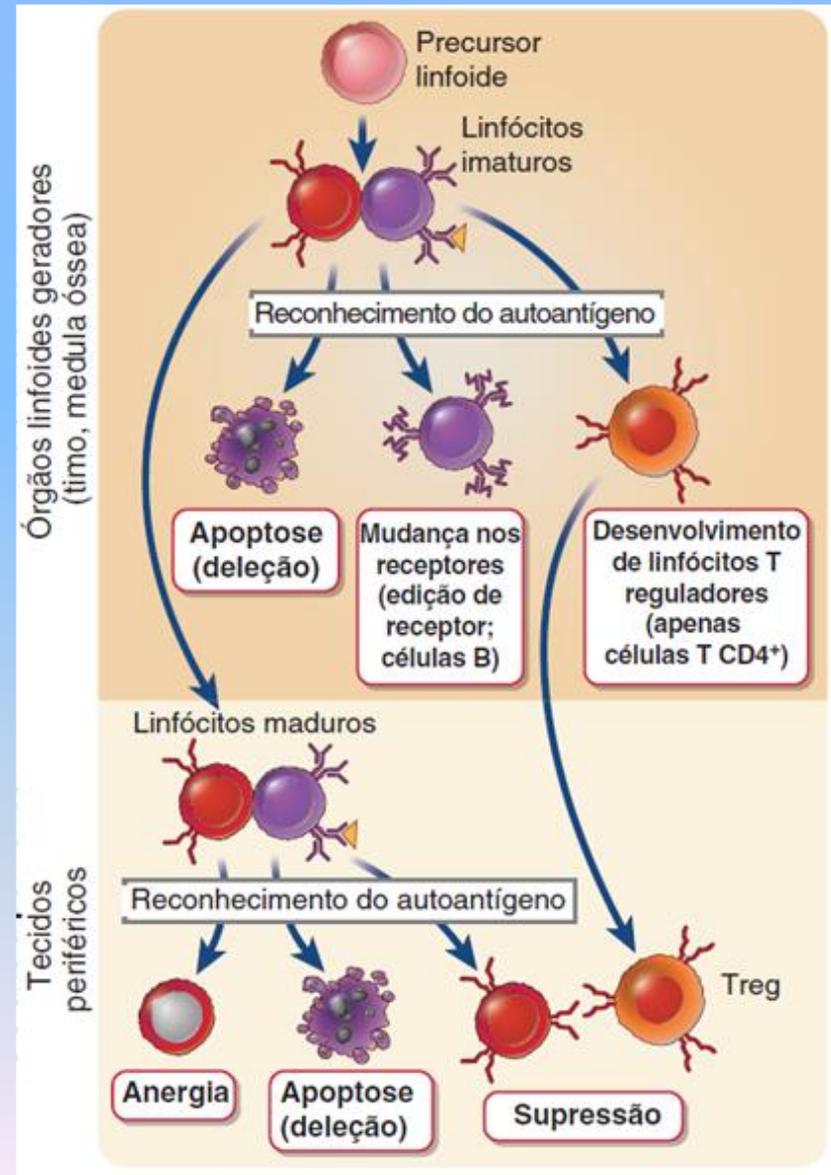
Mecanismos de Tolerância ao Próprio

Tolerância Central

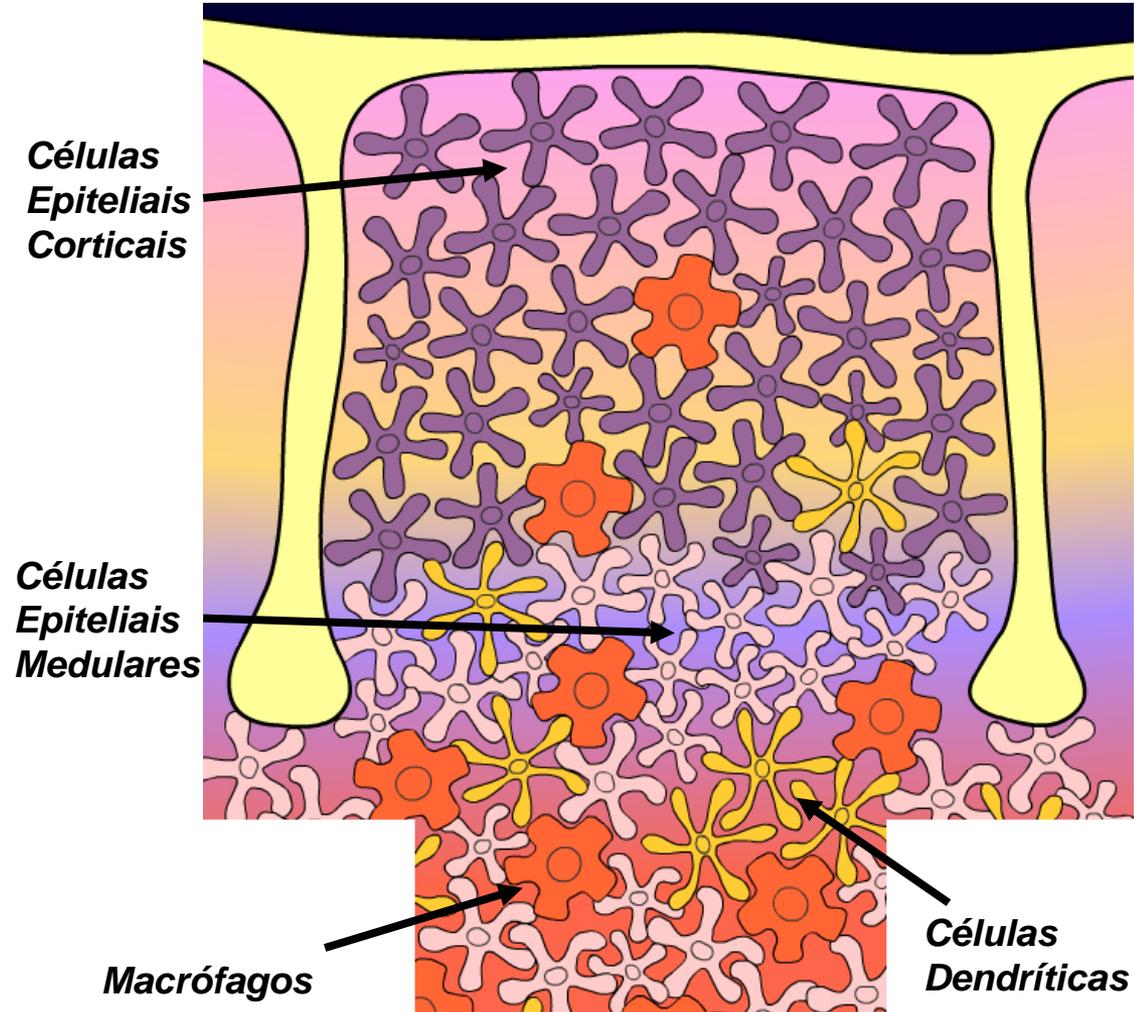
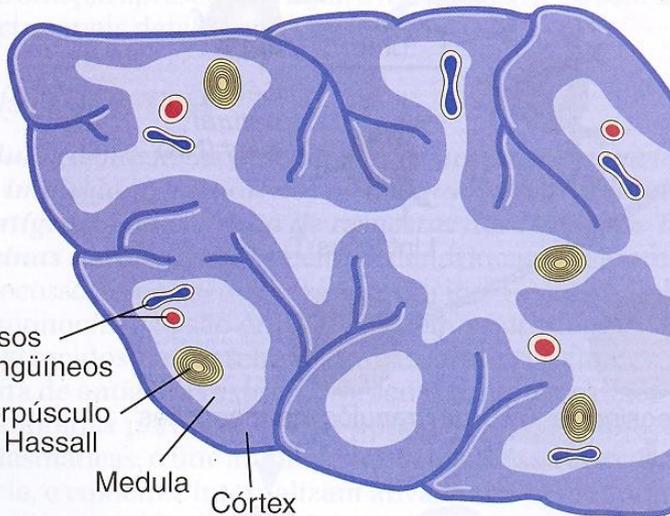
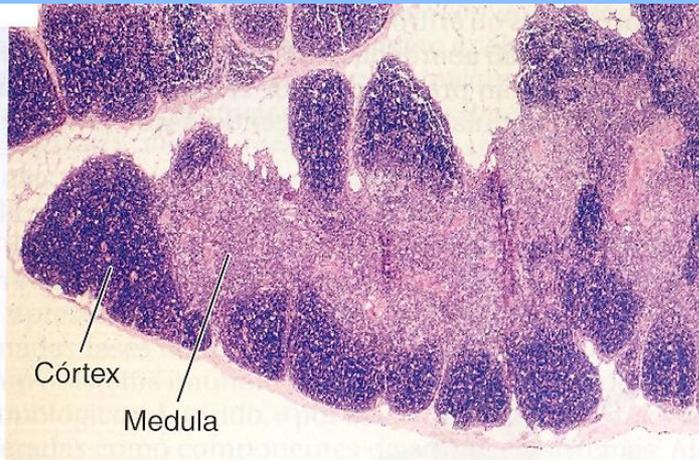
Deleção ou anergia dos clones auto-reativos nos órgãos linfóides primários como timo e medula óssea.

Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais co-estimuladores.

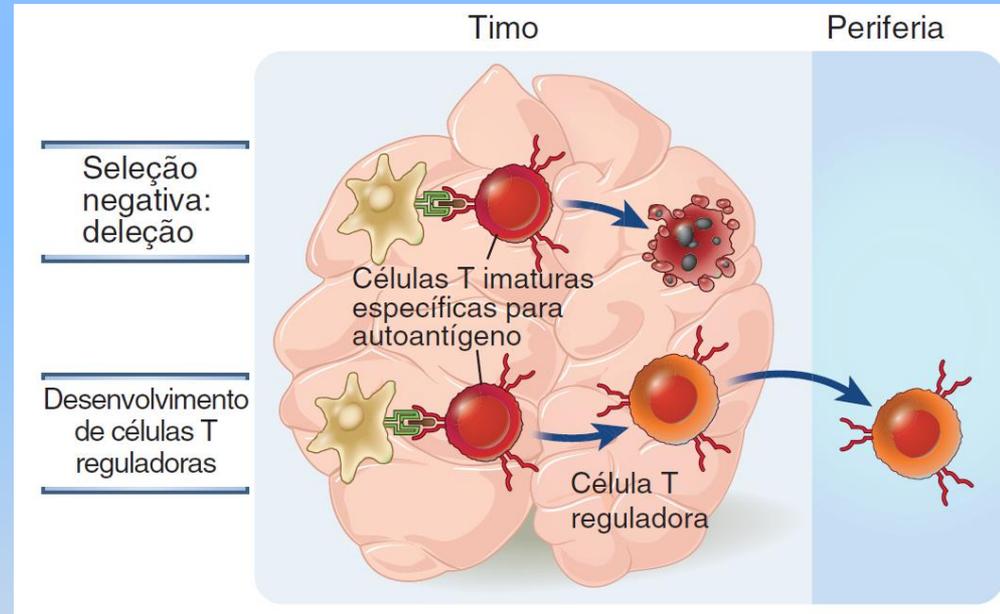


Anatomia do Timo

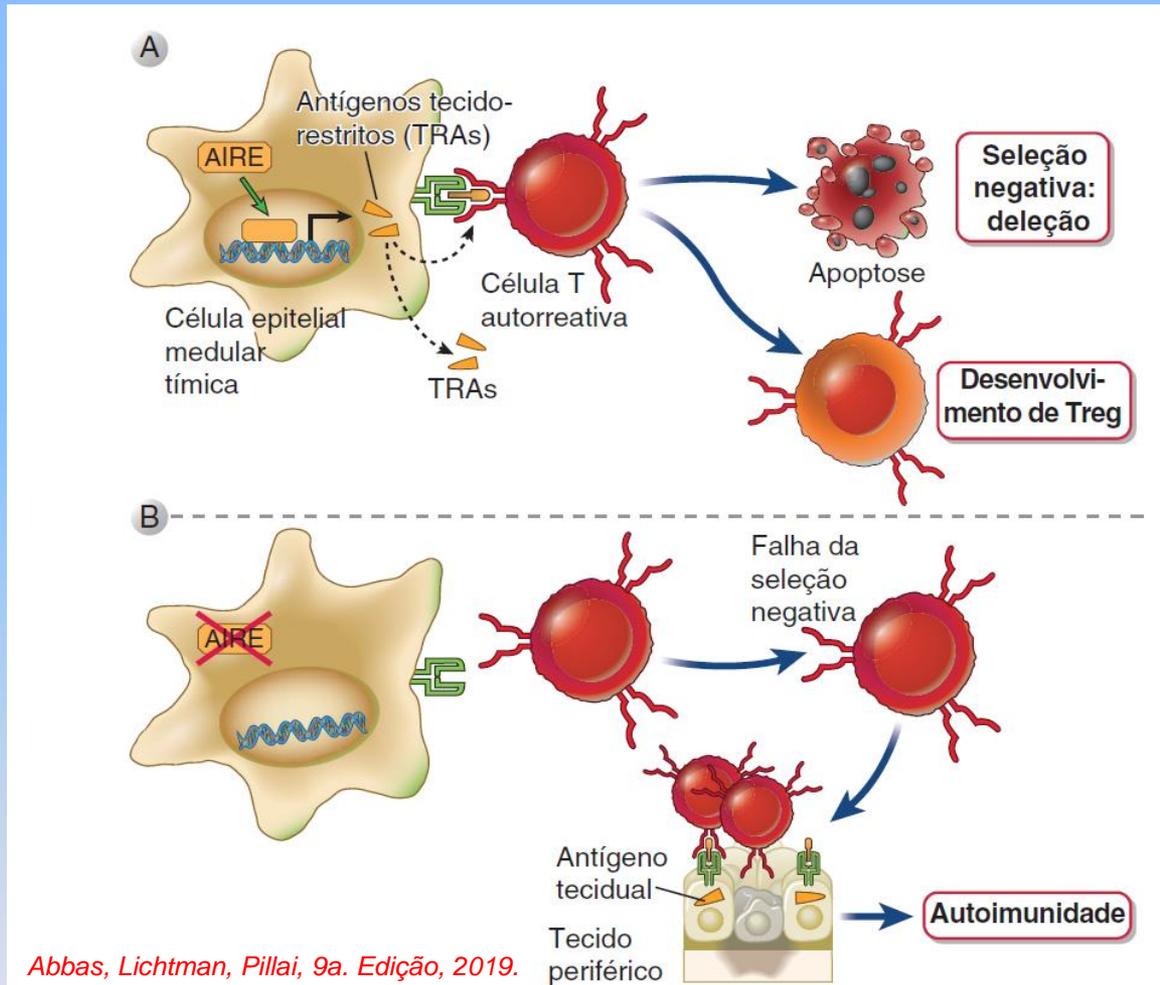


Tolerância Central de Células T

- **Amadurecimento no timo**
- **Seleção negativa (linfócitos TCD4+ e TCD8+)**
 - Não responsividade a antígenos próprios
- **Fatores de indução da seleção negativa (antígeno próprio)**
 - Presença deste antígeno no timo (AIRE)
 - Afinidade dos receptores de células T (TCR)
- **Células T reguladoras**



Gene “Regulador Autoimune” (AIRE)

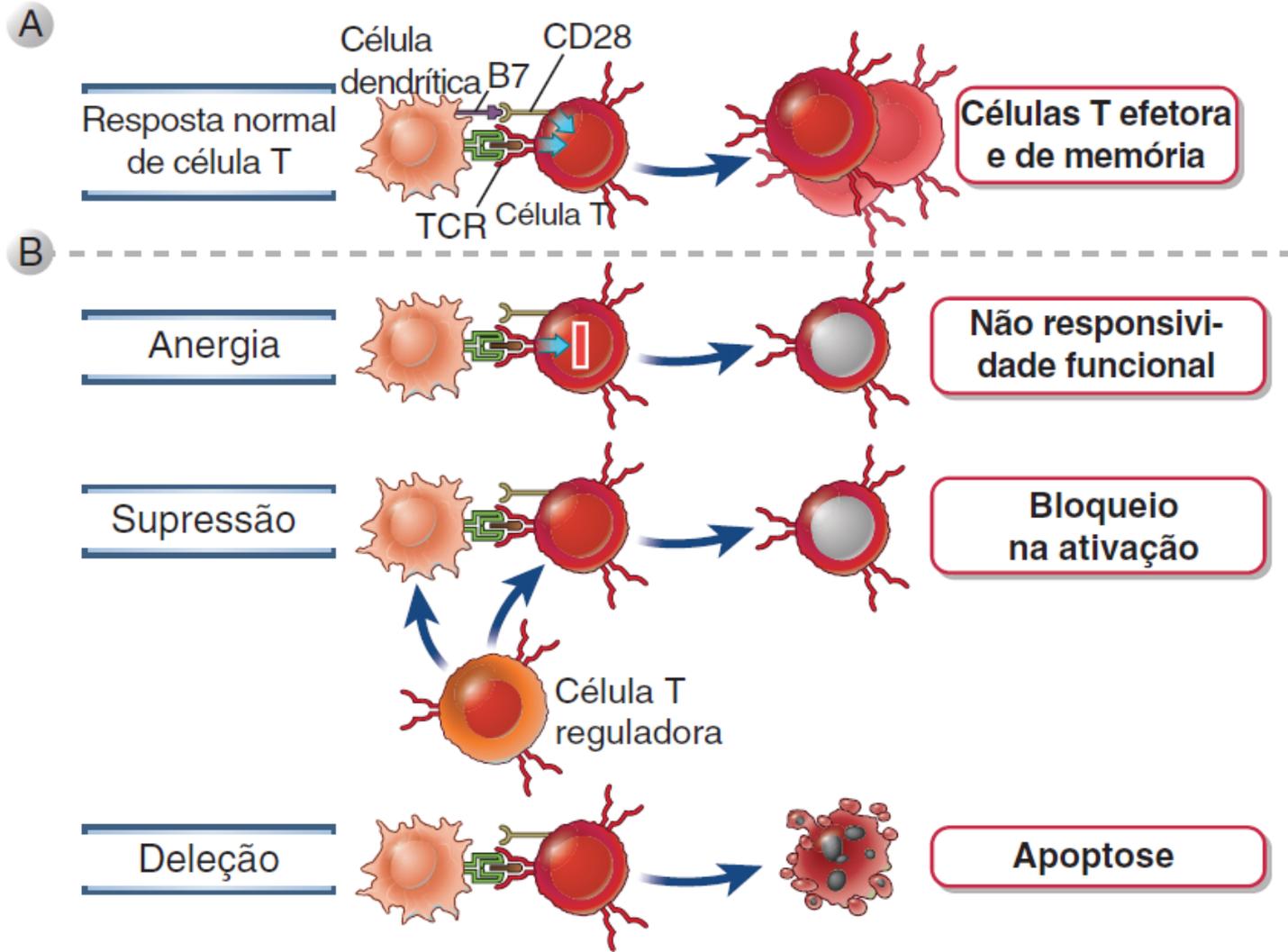


Síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS)

Doença autoimune poliglandular tipo I (DAP)

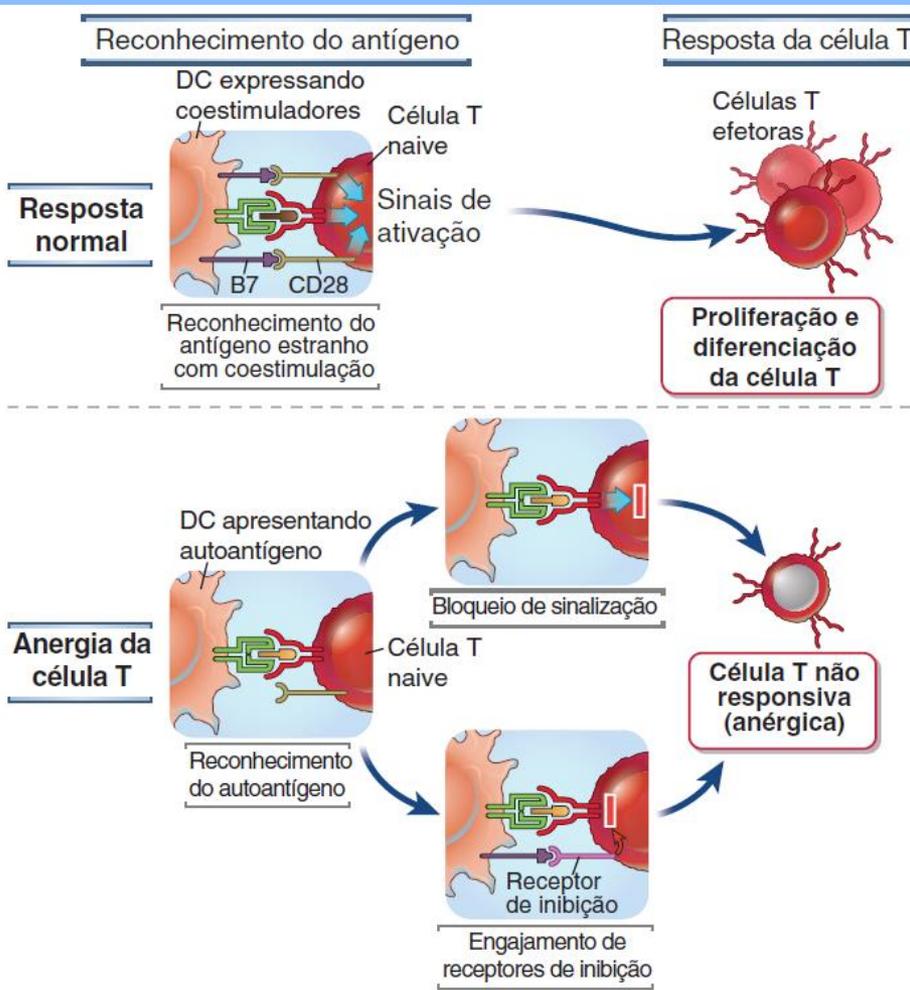
Poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED)

Tolerância Periférica de Células T



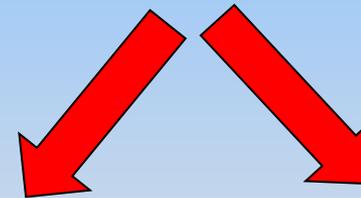
Tolerância Periférica de Células T

Anergia



Apresentação de antígenos na seguintes situações:

- órgãos não linfóides
- células dendríticas imaturas ou suprimidas
- fases tardias da ativação

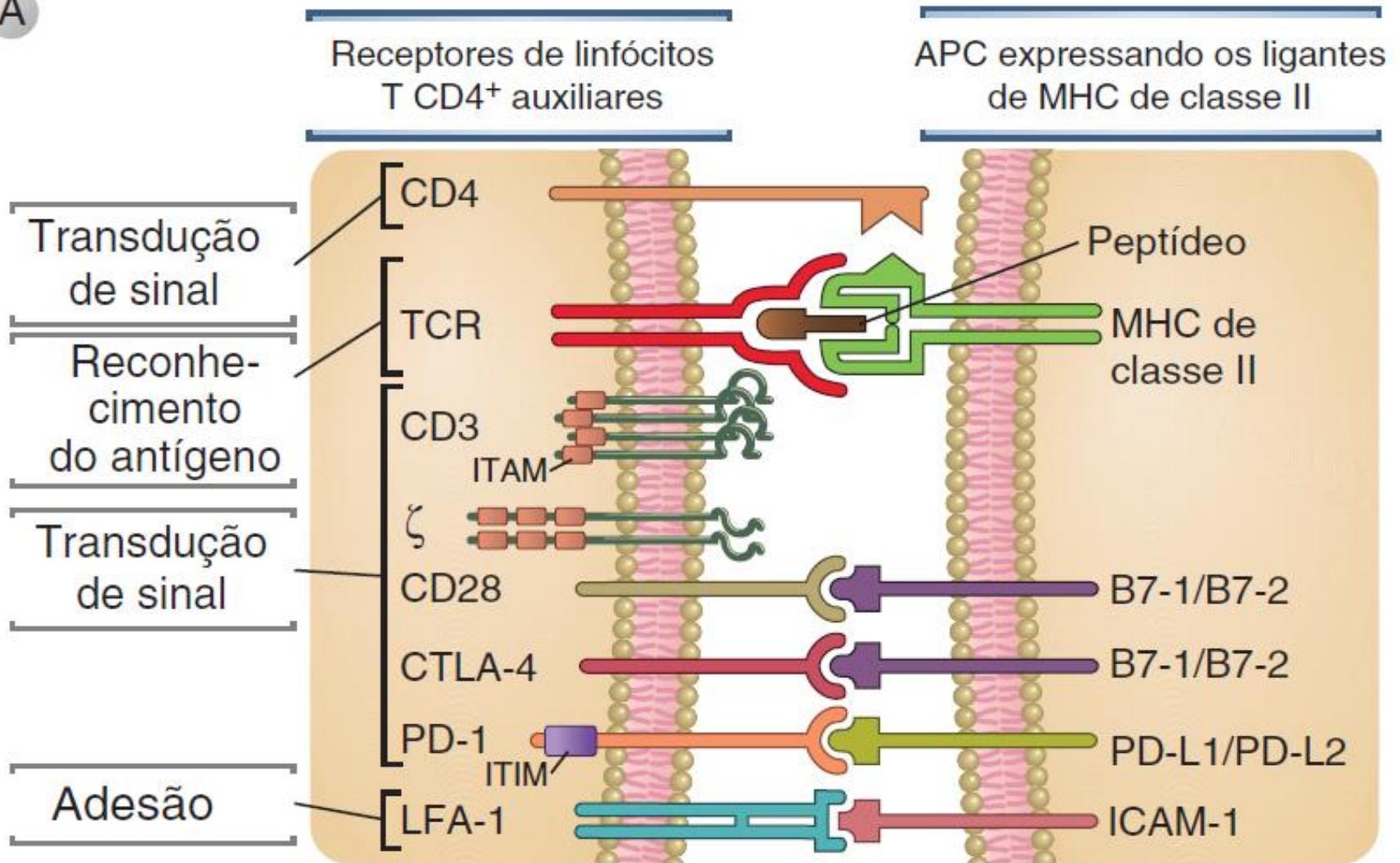


Ausência do 2º sinal

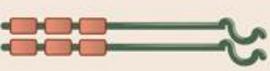
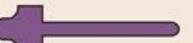
Expressão de receptores de inibição (CTLA-4 ou PD1)

Regulação da Ativação do Linfócito T

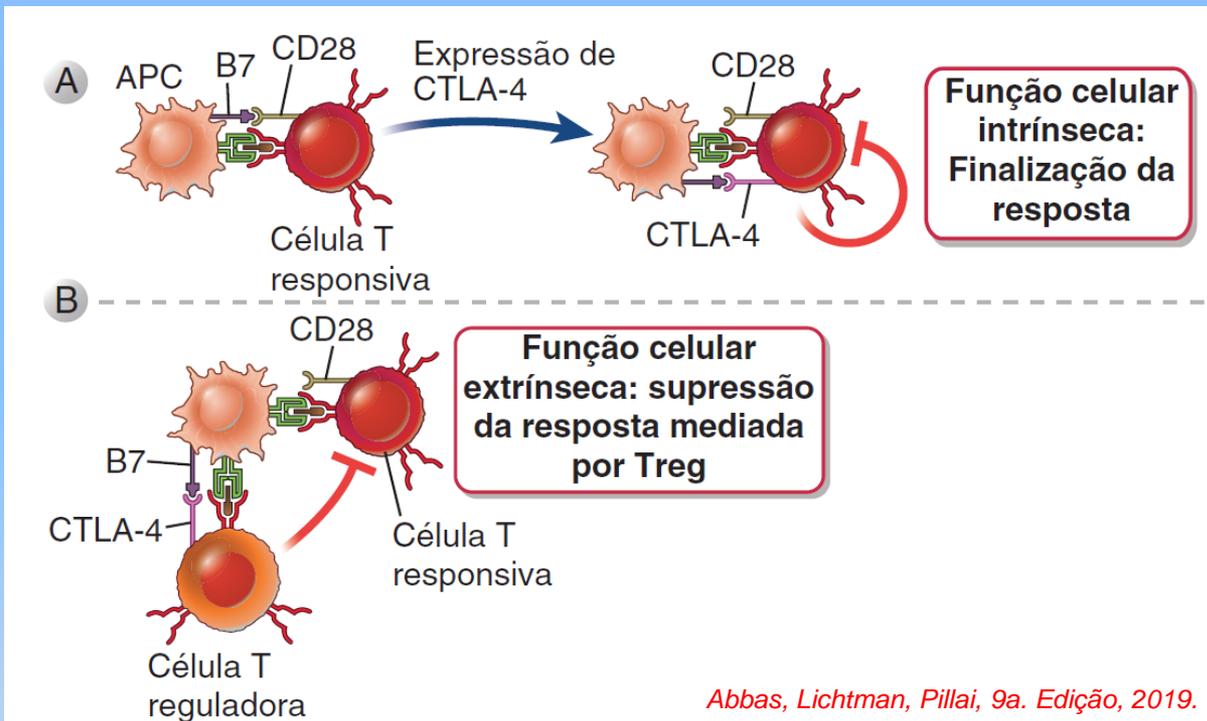
A



TCR e Moléculas Acessórias

Molécula da célula T	Função	Ligante	
		Nome	Expresso em
CD3 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
ζ 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
CD4 	Transdução de sinal	MHC de classe II 	Células apresentadoras de antígeno
CD8 	Transdução de sinal	MHC de classe I 	Todas as células nucleadas
CD28 	Transdução de sinal (coestimulação)	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
CTLA-4 	Inibição	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
PD-1 	Inibição	PD-L1/PD-L2 	Células apresentadoras de antígeno, células teciduais, células tumorais
LFA-1 	Adesão	ICAM-1 	Células apresentadoras de antígeno, endotélio

Mecanismos de Ação do CTLA-4



Expressão aumentada de CTLA-4:

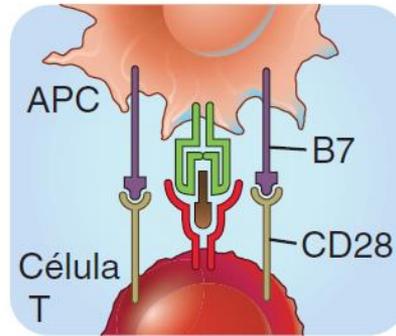
- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

Ausência ou mutação de CTLA-4:

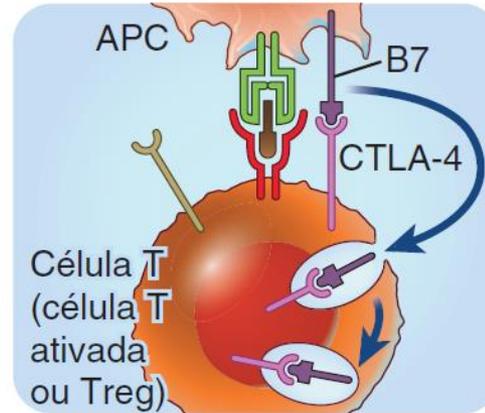
- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves

Mecanismos de Ação do CTLA-4

Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.



Coestimulação ⇒
Ativação de célula T



CTLA-4 bloqueia e
remove B7 ⇒ ausência
de coestimulação ⇒ não
responsividade da célula T

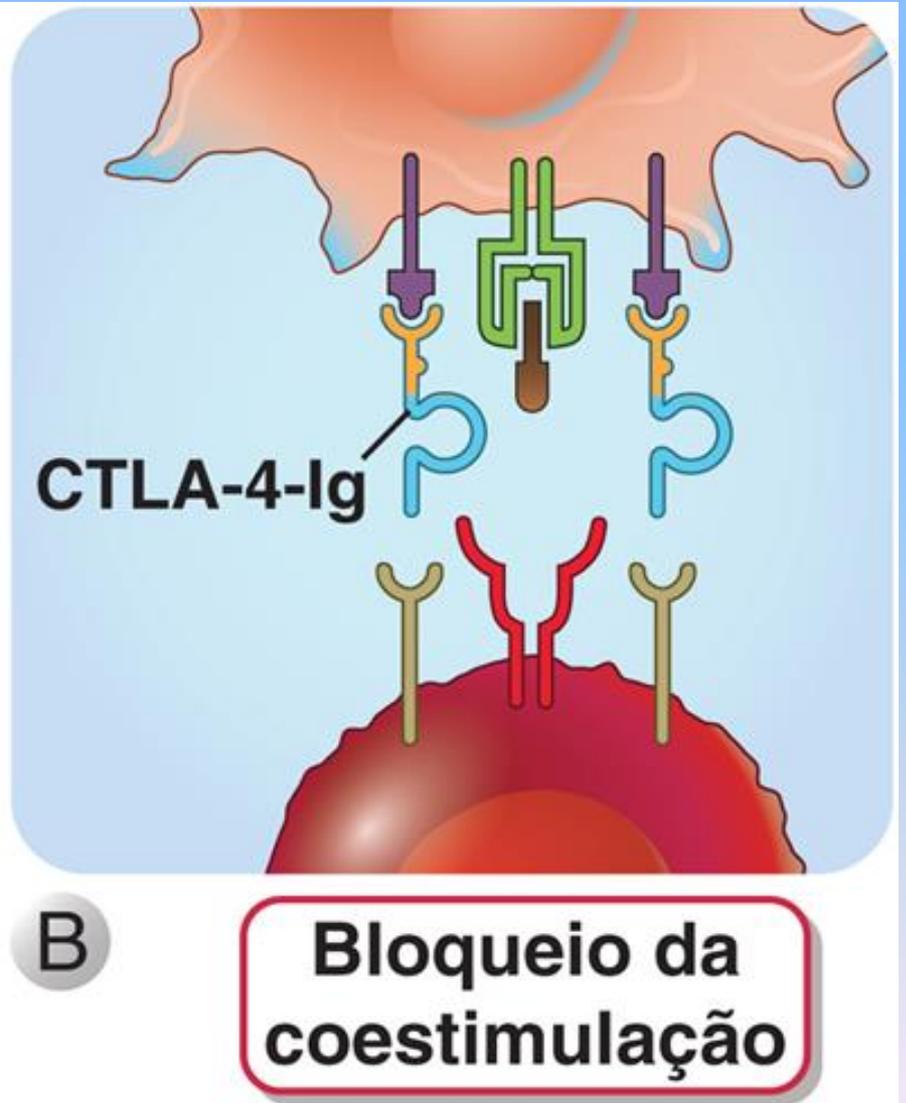
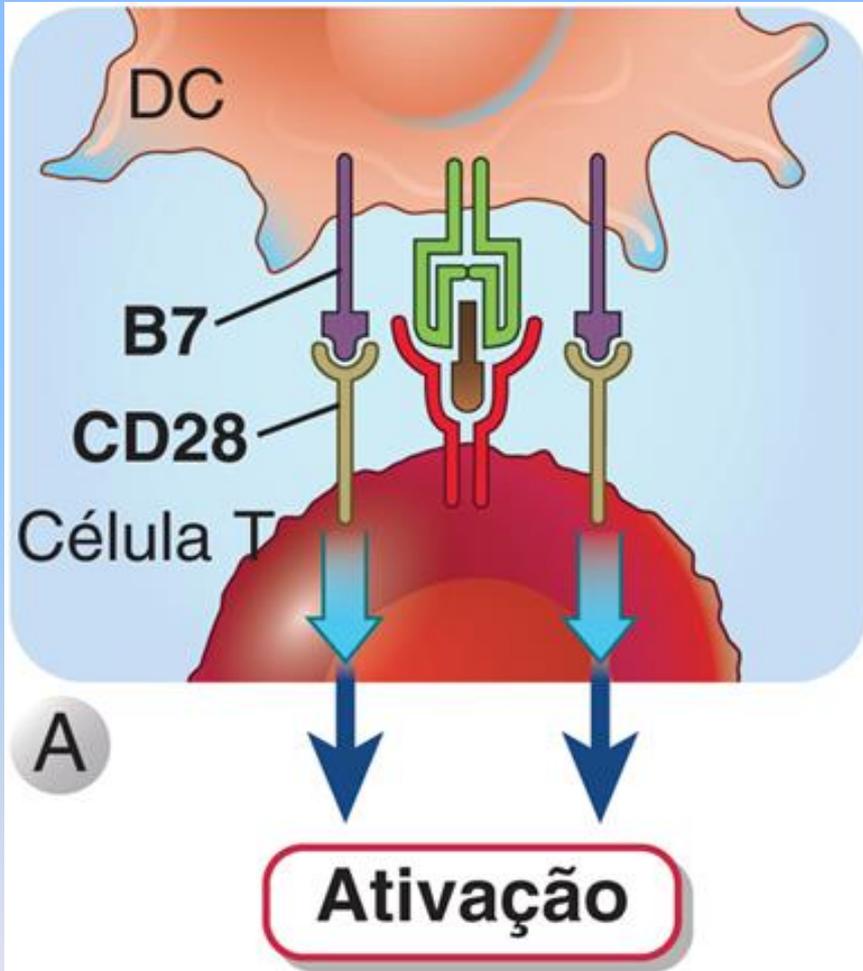
Expressão aumentada de CTLA-4:

- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

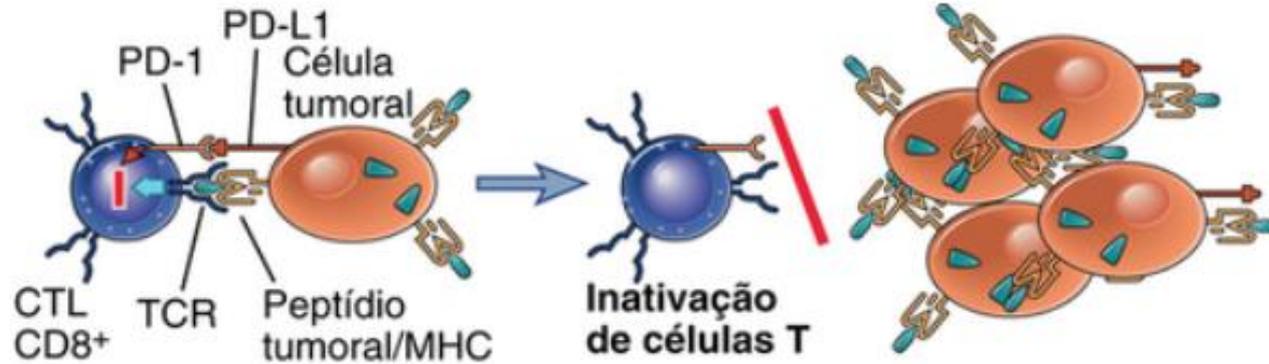
Ausência ou mutação de CTLA-4:

- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves

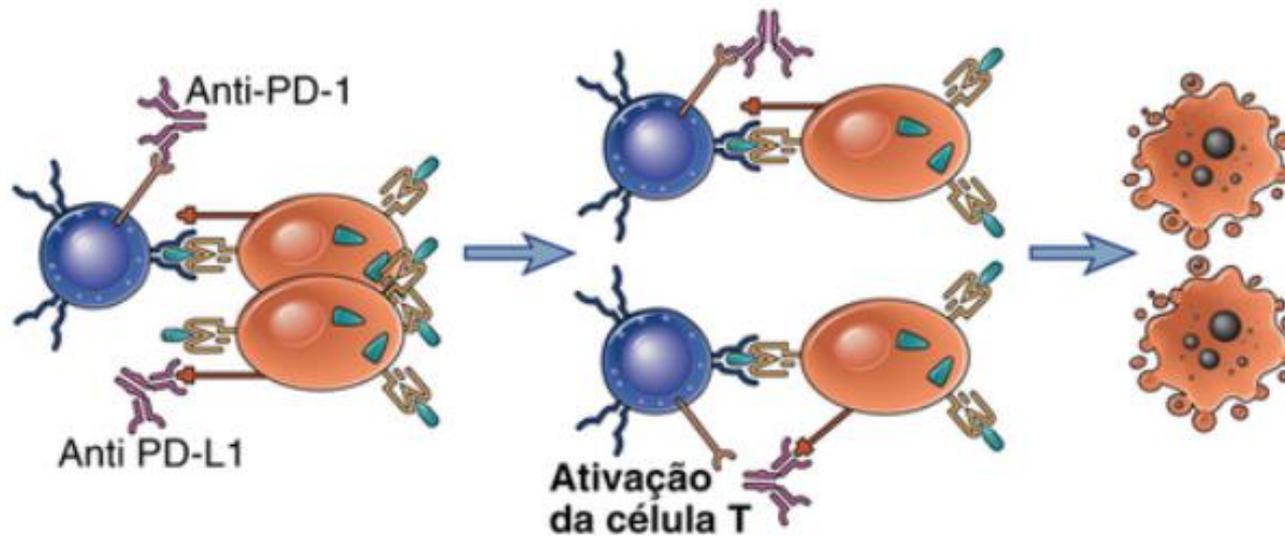
Bloqueio de B7/CTLA-4



Bloqueio de PD1/PD-L1

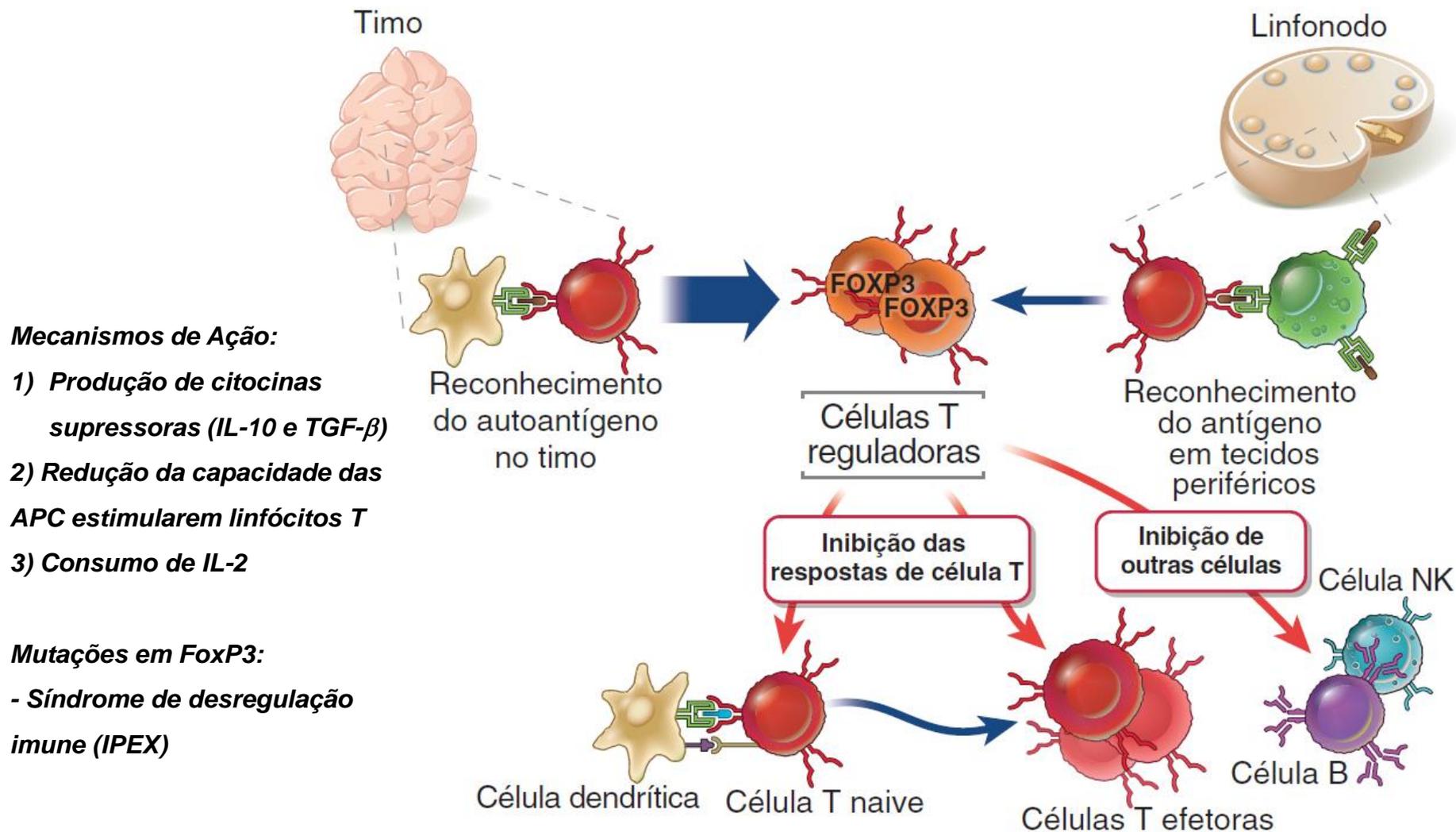


PD-L1/PD-1
Inibição da
ativação
de CTL:
crescimento
tumoral

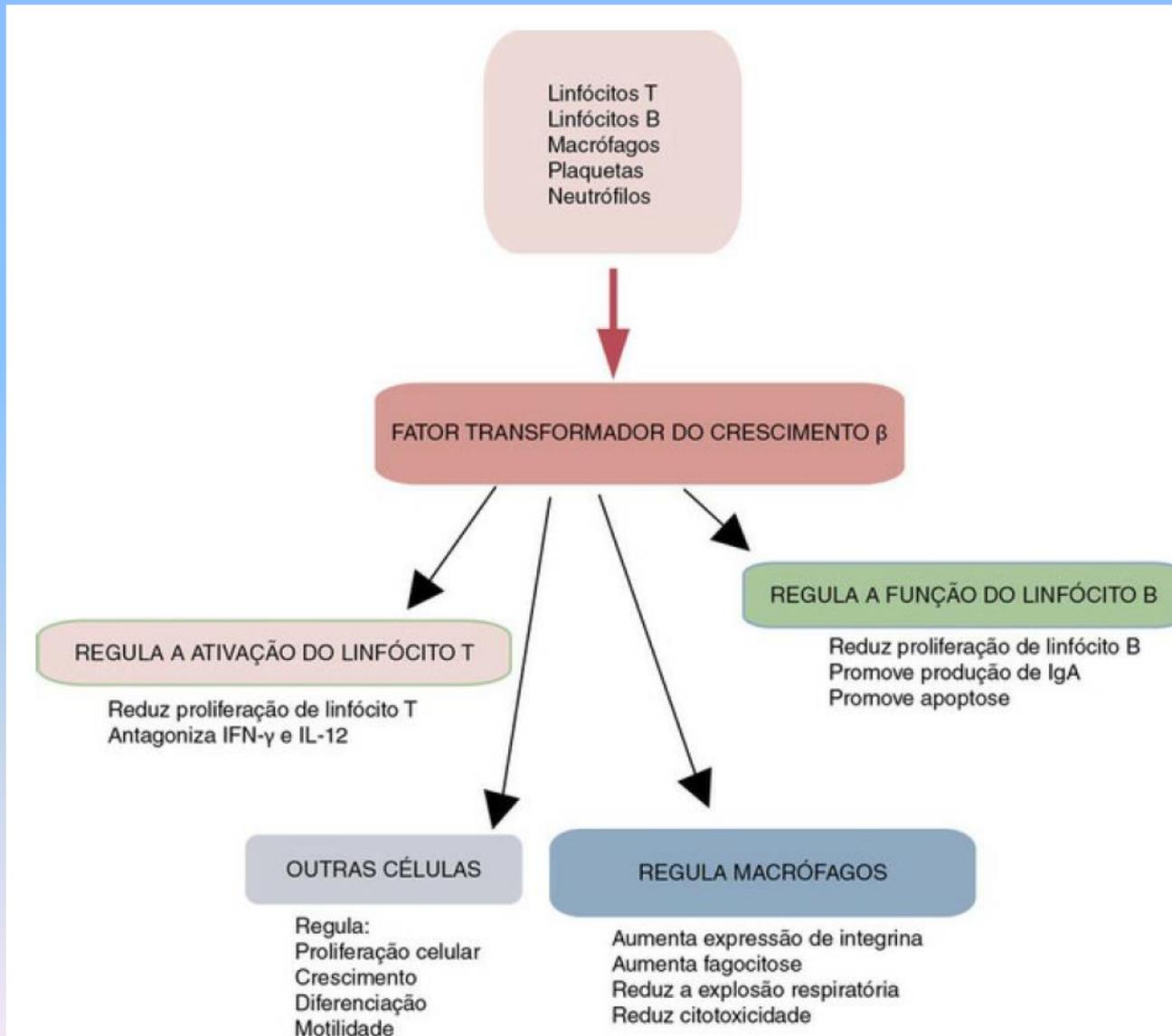


**Bloqueio de
PD-L1/PD-1:**
ativação de
CTL, destruição
das células
tumerais

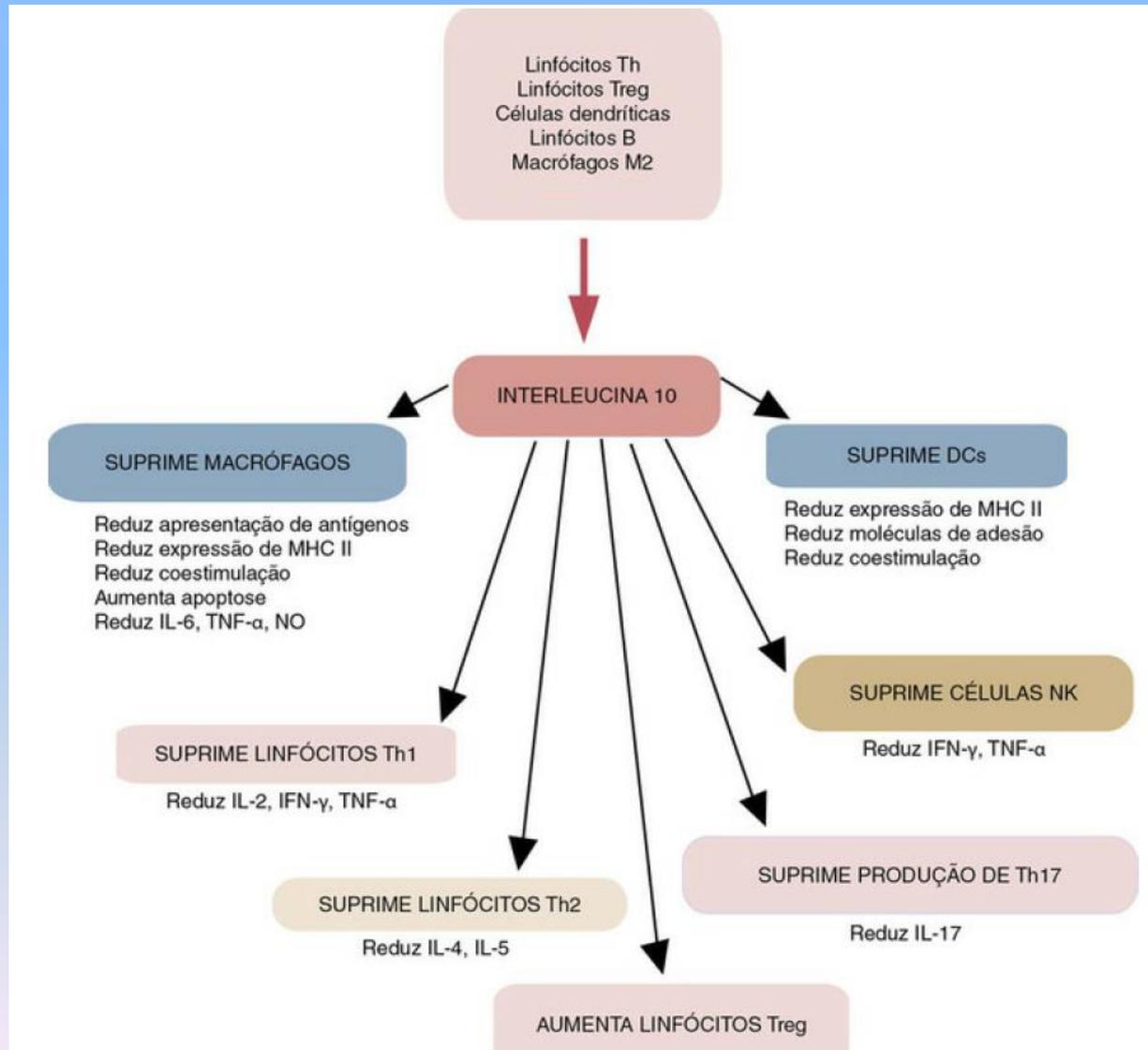
Células T reguladoras Naturais



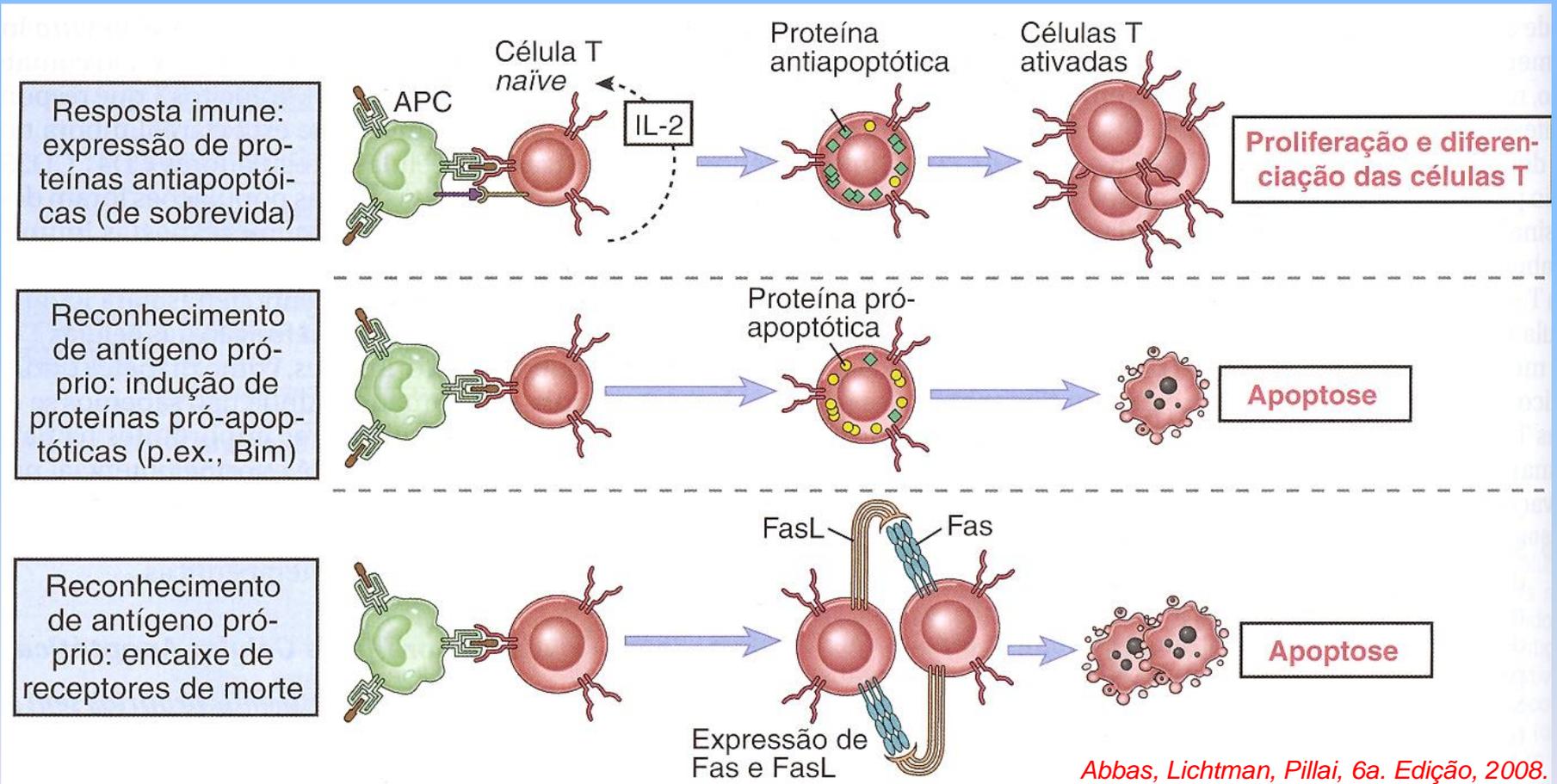
TGF- β : citocina reguladora



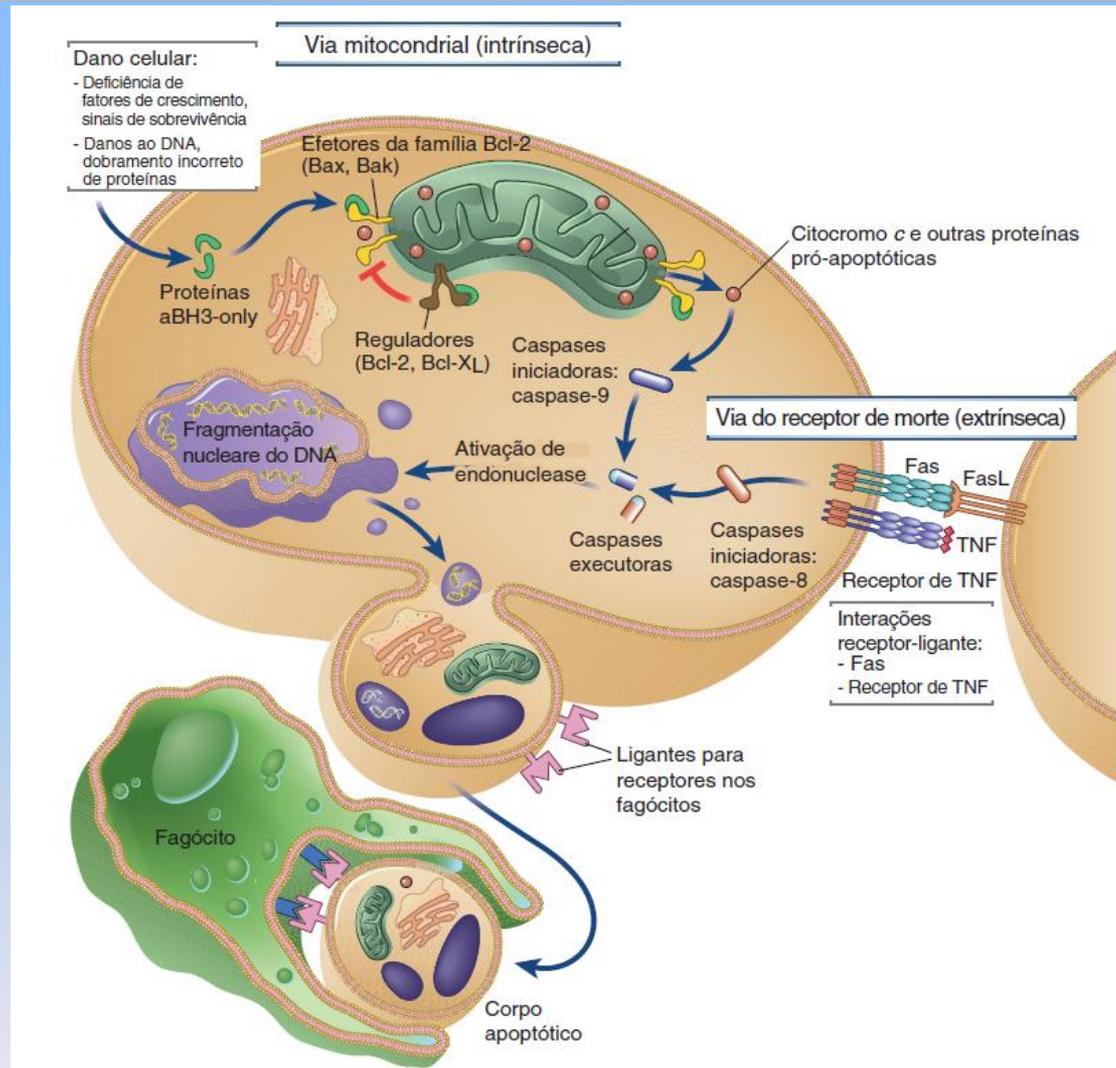
IL-10: citocina reguladora



Tolerância Periférica: Apoptose



Tolerância Periférica: Apoptose



Defeitos em Fas/FasL ou outros genes da via de morte:

- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)

Regulação da Sobrevivência Celular: Fas (CD95) e FasL (CD95L)

**Camundongos nocautes do gene
Fas: lymphoproliferation (lpr)**

+/+

**Camundongos nocaute do gene
FasL: generalized
lymphoproliferative disease (gld)**

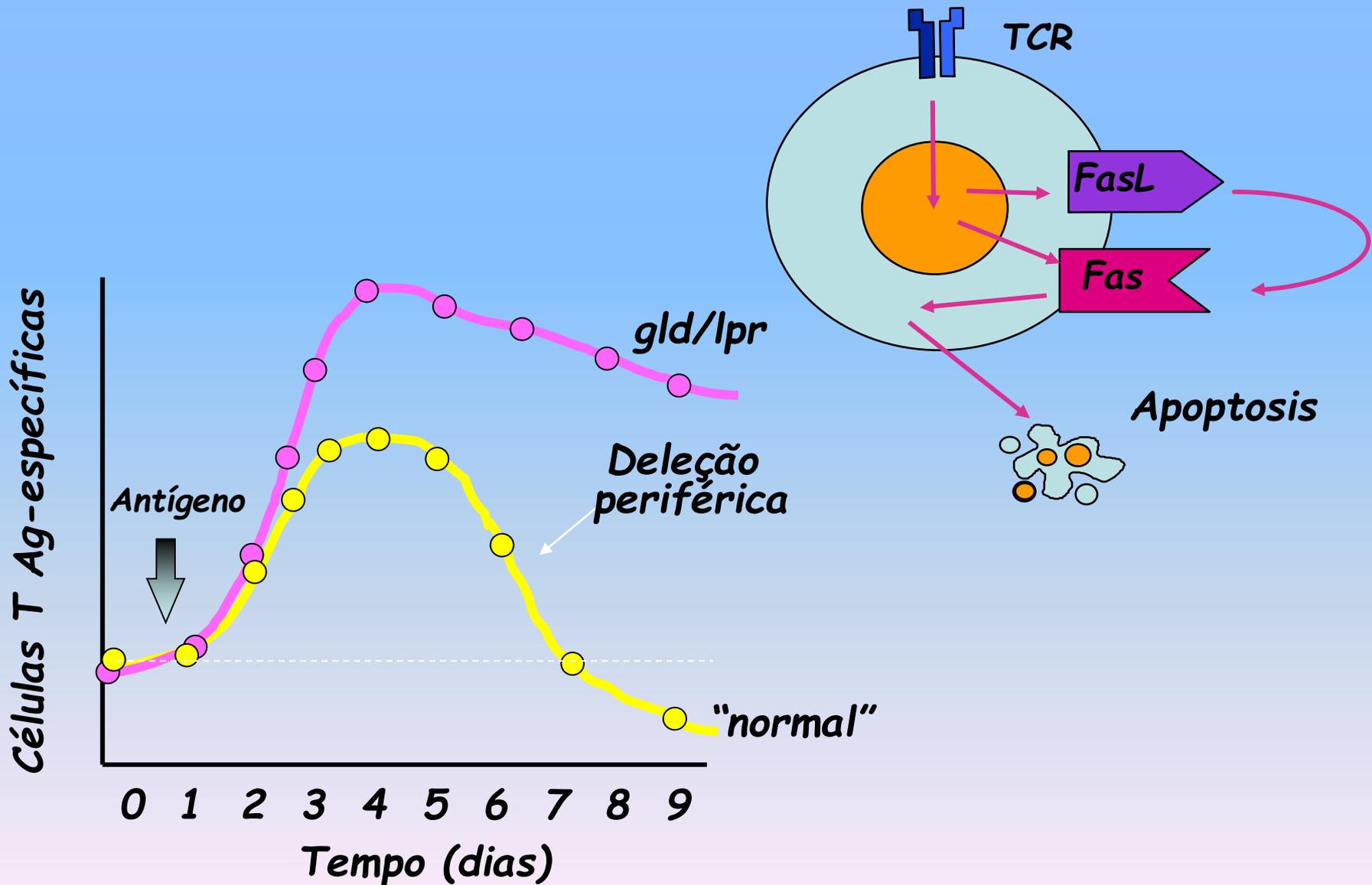
+/-

-/-

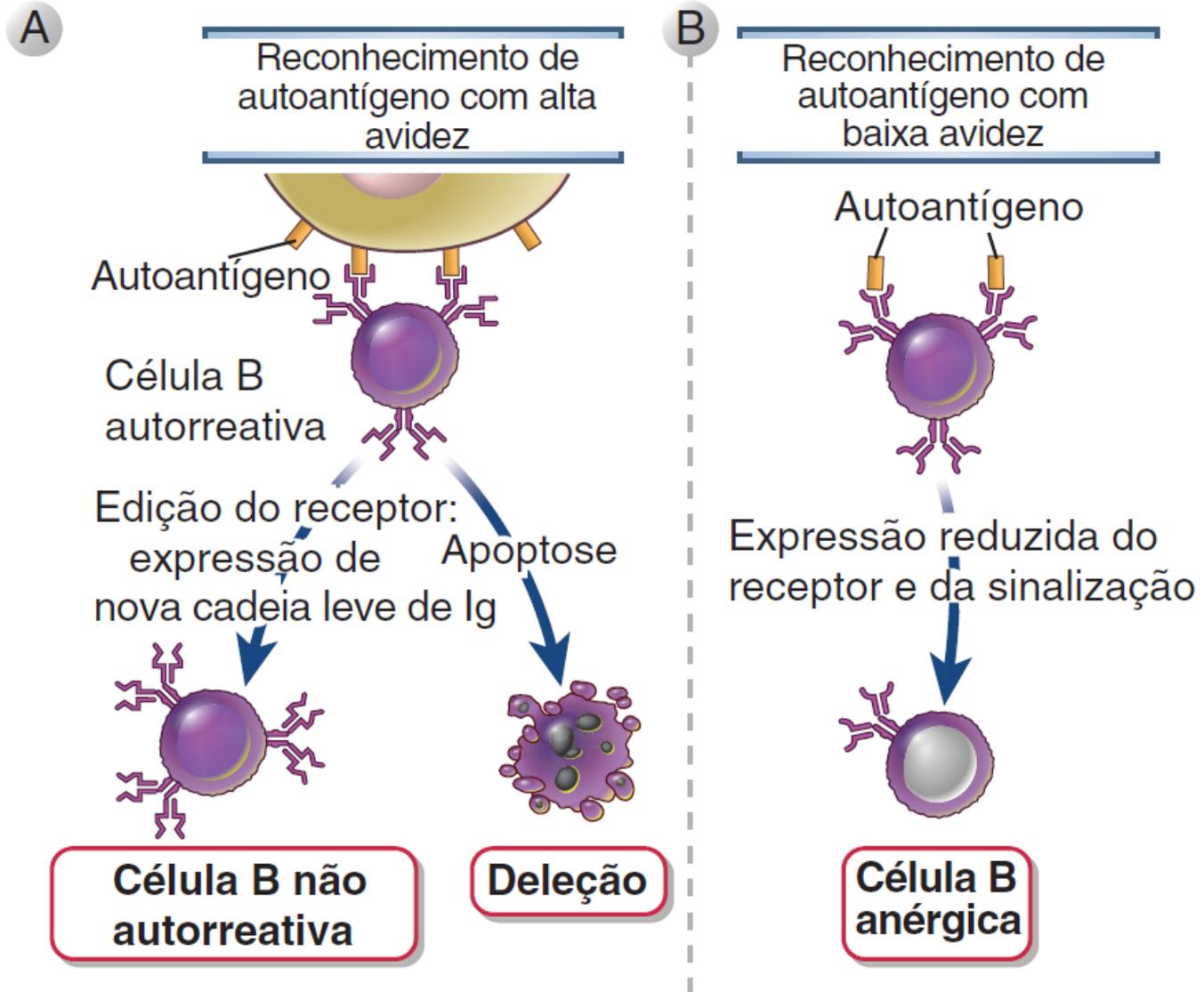


Baço Linfonodos

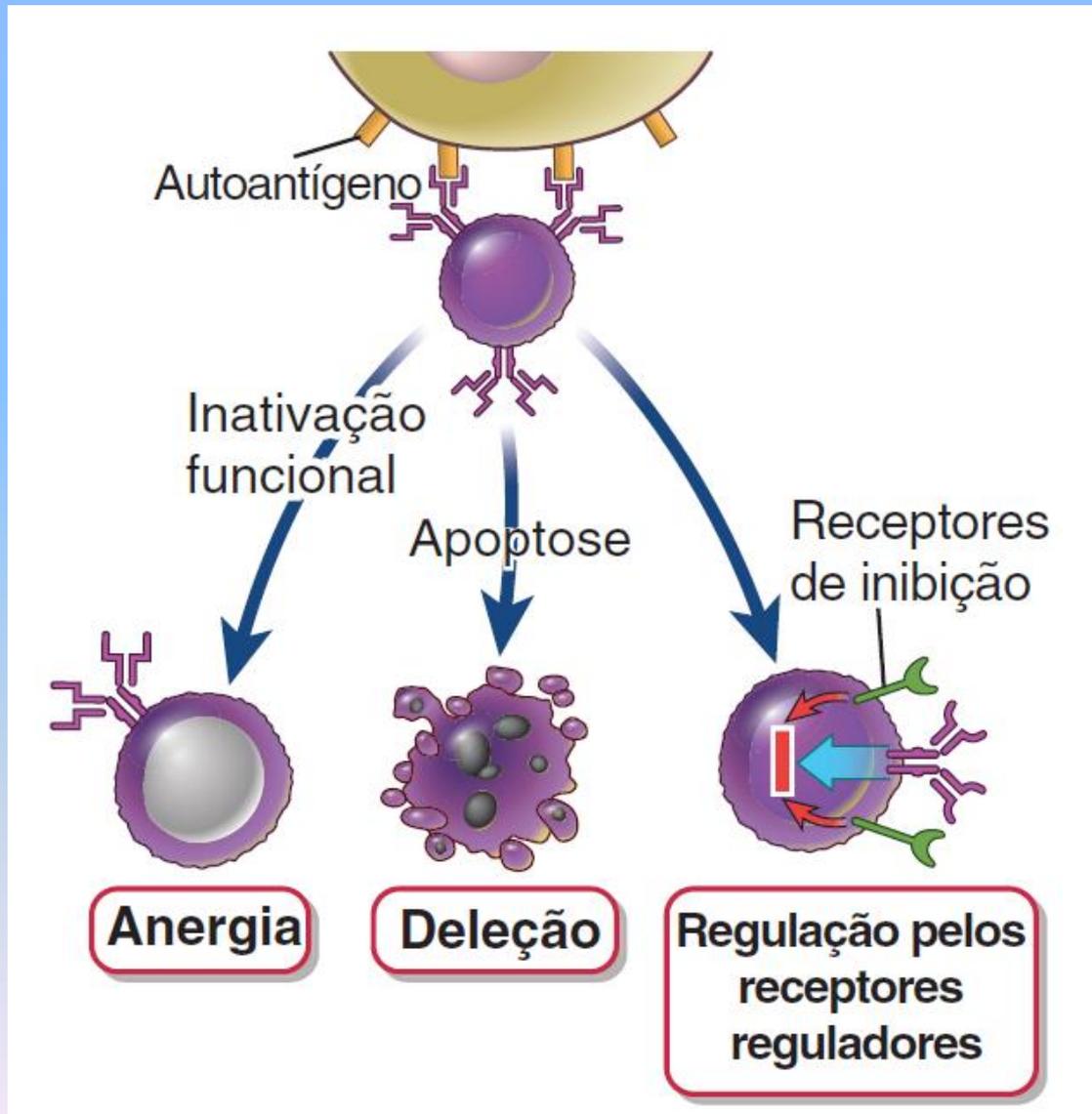
Regulação: Morte Celular Induzida por Ativação (AICD)



Tolerância Central de Células B



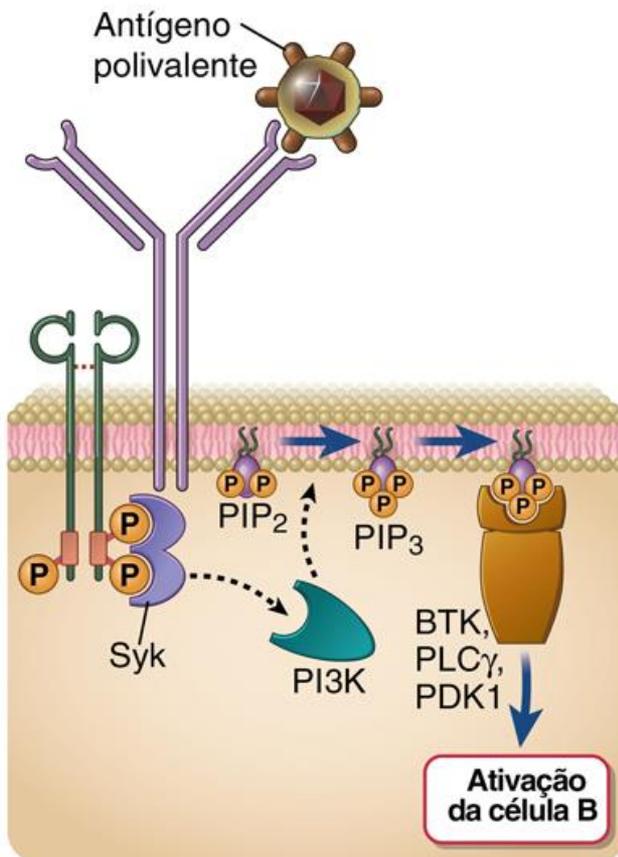
Tolerância Periférica de Células B



Regulação por Receptores de Inibição

A

A sinalização do BCR leva à formação de PIP_3 que se liga a outras moléculas sinalizadoras, levando à ativação



B

A fosfatase associada ao receptor Fc, SHIP, converte PIP_3 em PIP_2 no complexo receptor da célula B, bloqueando a sinalização *downstream*

